Klinik und Pathophysiologie der Insulin-Lipodystrophie

Sieglinde Knoll

Aus der Nervenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Kurt Kolle

KLINIK UND PATHOPHYSIOLOGIE DER INSULIN-LIPODYSTROPHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Sieglinde Knoll

aus Ulm

1959

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. Max Mikorey
Correferent:	Professor Dr. Kurt Kolle
Dekan:	Professor Dr. Kurt Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 4. 1959

UNI-DRUCK, München 13, Amalienstraße 85

MEINEM LIEBEN GROSSONKEL JULIUS
GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555221_0039

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Krankheitsfall F. T.	1
Anamnese	1
Objektiver Status	3
Die Myopathien in der Beziehung zum Fall F. T.	4
Die Insulin-Lipodystrophie und ihr klinisches Bild	5
Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsspezifität	7
Incubationszeit	8
Spezifität des Insulins	9
Ätiologie der Insulin-Lipodystrophie	13
Neuropathologische Überlegungen	14
Prophylaxe und Therapie	16
Optimale Insulintherapie	17
Perorale Applikation	18
Zuckerstoffwechselregulierende Vitamine	19
Neue Art der Insulinapplikation	19
Abschließende Beobachtungen über den Fall F. T.	21
Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	25

Vorwort

1926 wurden von Depisch und Baborka erstmals Störungen des Unterhautfettgewebes beschrieben, die bei insulinspritzenden Diabetikern an jenen Körperstellen aufzutreten pflegen, in die regelmäßig Insulin injiziert wird.

In den nun folgenden Jahren erschien ein umfangreiches Schrifttum, das 1949 von Professor Dr. Ferdinand Adalbert Kehrer in seiner Schrift "Die Insulin-Lipodystrophie" (Georg Thieme Verlag, Stuttgart) kritisch betrachtet und ausgewertet wurde.

Wiederum finden sich - bis zum heutigen Tage - in der medizinischen Literatur zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten über Insulin-Lipodystrophie, die mannigfaltige und zum Teil widersprechende Beobachtungen, Erfahrungen und therapeutische Vorschläge und Möglichkeiten aufzeigen.

Ein - wie mir scheint - besonders eindrucksvoller Fall von Insulin-Lipodystrophie, der Ende 1951 in die Universitäts-Nervenklinik München eingeliefert wurde, war Veranlassung zu meiner Aufgabe, die Insulin-Lipodystrophie (wobei unter diesem Begriff lipo-atrophische wie lipo-hypertrophische Erscheinungen verstanden werden) an Hand dieses Krankheitsfalles in betrachtender, vergleichender und kritischer Weise mit dem bisher erschienenen Schrifttum zu diskutieren.

Mit schweren Depressionen wurde im November 1951 Frau F. T. in die hiesige Universitäts-Nervenklinik eingeliefert. Die Patientin war zwei Jahre vorher aus einem russischen Gefängnis entlassen worden. Die Ursache der Depressionen lag in den quälenden Gedanken der Patientin, an einem Muskelschwund zu leiden, der ein jahrelanges Siechtum zur Folge haben könnte.

Diagnose des bisher behandelnden und einweisenden Arztes: Dystrophia musculorum.

Anamnese (1) der Patientin F. T. (geb. am 9.7.1892)

Die Mutter starb an Pneumonie, der Vater an einer Nierenkrankheit und zwei Brüder an im Kriege acquirierter Lungentuberkulose. In der Familie sind keine Fälle von Diabetes, Fettsucht, Nerven- oder Geisteskrankheiten bekannt.

Patientin soll als Kind Blattern gehabt haben, mit 15 Jahren eine Operation wegen einer unbekannten Nasenaffektion, mit 18 Jahren rheumatischer Schub, mit 21 Jahren Appendektomie und mit 24 Jahren Tonsillektomie. Sonst Grippe und Erkältungskrankheiten.

Nach absolvierter Volksschule ging Patientin zunächst in Stellung, war dann als Verkäuferin und schließlich im Bureau tätig. Seit dem 27. Lebensjahr ist Pat. verheiratet.

Mit 16 Jahren Menarche. 1914 und 1919 zwei normale Geburten, kein Abortus, keine venerischen Krankheiten.

1946 trat bei der Patientin im Rücken ein sehr großer Karbunkel auf, danach eine schwere Bronchitis. Patientin stand 1 1/2 Jahre unter Tbk-Überwachung. Frau F. T. war zu dieser Zeit in russischer Internierung in Mühlberg (Sa.) und im Lager Buchenwald, wo sie größte körperliche Entbehrungen durchzustehen hatte.

Im Frühjahr 1947 litt Patientin an heftigen Leibschmerzen, die bis zum Herbst 1948 anhielten. Im Internierungslager trat dann eine sehr schwere "ostische Gelbsucht" (wie Pat. sich ausdrückte) auf, von der sie ebenfalls befallen wurde. Krankheitsdauer 1/2 Jahr.

---

1) entnommen den Krankengeschichten der Universitäts-Nervenklinik und der I. Med. Klinik, München

Nach einem kurzen Intervall des Wohlbefindens trat bei Frau F. T. ein sehr starker Durst auf, begleitet von lähmender Müdigkeit und erheblicher Gewichtsabnahme. "Sehr viel" Urinzucker soll nachgewiesen worden sein; Blutzucker konnte im dortigen Lager aus Mangel an Untersuchungsmaterial nicht ermittelt werden.

Nach allgemein-körperlichem Zusammenbruch wurde von russischen Ärzten eine Behandlung mit den verschiedensten Arten von Insulin durchgeführt.

Frau F. T. bekam, wie sie angab, nach ihrer Entlassung aus dem Lager, ein schwedisches Insulin injiziert und später dann, als der Blutzucker auf 600 mg% angestiegen war, Depot-Insulin "Klar" von Hoechst. (Morgens 20 E und mittags 12 E.)

Die Einspritzungen wurden abwechselnd an Bauch (in der Gegend um den Nabel), Oberschenkeln und Oberarmen vorgenommen.

Schon 1949/50 - also kurz nach der Internierung - zeigte sich am linken Oberarm eine ungefähr 2 cm breite Mulde, die ganz allmählich größer wurde. Parallel mit dieser Beobachtung verspürte Frau F. T. im Gebiet der Mulde einen krampfartigen Schmerz, von dem sie sagt: "Ich hatte das Gefühl, als würden mir die Blutadern aus dem Körper gezogen."

Nach weiteren 6-8 Monaten zeigte sich am rechten Oberarm eine ebensolche Mulde, die sich im Verlaufe eines weiteren halben Jahres um ca. 3 cm verbreiterte. Dieser Zustand - mit fast symmetrischer Veränderung der Oberarme - hielt sich während eines ganzen Jahres unverändert.

1951 übersiedelte Frau F. T. nach München. Zur selben Zeit vergrößerten sich die eben beschriebenen Mulden ganz erheblich und neue "Einziehungen" zeigten sich an Bauch und beiden Oberschenkeln (1). Diese Erscheinungen waren wiederum von krampfartigen Schmerzen begleitet, die sich bei Berührung (Frottieren) und Abkühlung (z.B. durch kalte Waschungen) verstärkten. Der Dauerschmerz wurde als mäßig und erträglich empfunden, war aber doch störend: "Wie wenn etwas unter der Haut vorginge."

Das Insulin wurde zu dieser Zeit nicht in der Gegend der Mulden gespritzt (Schmerz); trotzdem war eine fortschreitende Vergrößerung feststellbar.

---

1) Zum Vergleich schematische Zeichnung und Bildtafeln 1-3 im Anhang.

Status Praesens (November 1951) (1)

59jährige Patientin, gesprächig und routiniert in allen medizinischen Fachausdrücken, befindet sich in reduziertem Allgemeinzustand. Haut und sichtbare Schleimhäute mäßig durchblutet. Der Turgor der Haut ist schlecht. An beiden Oberlidern finden sich Milien. Sonst keine Besonderheiten.

Kopf: Ohne bes. Befund; auch neurologisch, incl. Hirnnerven o.B. - Augenärztliche Untersuchung ergab radiäre Trübung der rechten Lens, ebenfalls geringe Trübung der linken Lens. Ferner Hypertrophie und Presbyopie. Fundus o.B.

Mundhöhle: Oberkieferprothese; Rachen blaß; Tonsillektomie. Keine Besonderheiten.

Hals: Keine Struma, keine pathologischen Drüsenschwellungen.

Brust: Seitengleiche Beatmung des Thorax. Herzfigur linksbetont (Röntgen-Aufnahme), Systolikum über der Mitralis. RR 170/120, Puls 76. - Im EKG findet sich ein flaches T II und somit kein einwandfreier Befund. - Die Lungenaufnahme gibt keinen Anhalt für einen aktiven, spez. Lungenprozeß. Vereinzelte trokkene RGs hörbar.

Bauch: Hepar leicht zu tasten, Milz nicht palpabel, Nierenlager frei. Fettschwund seitlich und unterhalb des Nabels. (Ein etwa apfelgroßer Bezirk um den Nabel ist nicht betroffen.) Seitlich oberhalb des Nabels kleinere Mulden mit leichtem Fettschwund.

Extremitäten: An beiden Oberarmen, in Höhe des Ansatzpunktes des musc. deltoideus, sind etwa 1 1/2 cm tiefe lipoatrophische Stellen mit größtem Längendurchmesser von 12 cm sichtbar. Die grobe Kraft ist im linken Arm herabgesetzt; in den Streckern mehr als in den Beugern. Keine pathologischen Reflexe. - In den Beinen bds. Varizen, li. Hallux valgus; ebenfalls atrophische Aussparungen an den Vorder- und Innenseiten beider Oberschenkel. Leichte Tonussteigerung; auch hier grobe Kraft herabgesetzt. PSR bds. sehr schwach; ASR bds. normal auslösbar. Keine pathologischen Reflexe. - Der Gang ist stelzend, linkes Bein etwas nachschleppend (geht mit Stock seit 3/4 Jahren). Auffällig ist an Armen wie an Beinen die symmetrisch verlaufende Atrophie, die selbst gleiche Tiefenmaße aufweist.

Die Berührungsempfindung ist im Bereich der atrophischen Stellen herabgesetzt. Spitz und stumpf, kalt und warm werden wahrgenommen. Die Umgebung der Mulden ist normal empfindlich.

---

1) entnommen den Krankengeschichten der oben erwähnten Kliniken

ZNS: Alle physiologischen Reflexe normal auslösbar; pathologische Reflexe fehlen.

Allgemeine Beobachtungen: In der Gegend der medialen Kante des rechten Schulterblattes 10 cm lange OP-Narbe. (Zustand nach Karbunkel-Incision.) An der linken Schulter, - suprascapulär - hühnereigroße, lipomatöse Verdikkung, die mit der Haut verwachsen und wenig verschieblich ist. Bei Berührung gibt Pat. Druckempfindlichkeit an (1).

Bei den übrigen klinischen Untersuchungen findet sich im Blutbild eine mäßige Leukozytose v. 11.200, die sich nicht eindeutig klären läßt. Der Blutzucker beträgt 360 mg%, der Nüchtern-Blutzucker 285 mg%. Senkung 10/31.
Urinbefund: 62 g Urinzucker; Thymoltest pos.; Xanthoproteinreaktion: 25; Bilirubin ind. 6 mg%. -

Patientin wurde in die Universitätsklinik aufgenommen, da der einweisende Arzt befürchtete, ihrem Leiden liege eine progressive Muskelatrophie zugrunde.

Die Myopathien in der Beziehung zum Krankheitsfall F. T.

Als Nomen proprium (2) für ganz bestimmte chronische Degenerationsprozesse im Bereiche der motorischen Apparate gebraucht man die Bezeichnung "progressive Muskelatrophien", wobei wir eine neurale, eine spinale und eine myopathische Form zu unterscheiden pflegen.

Die neurale Form ist überwiegend heredo-familiär bedingt und befällt fast ausschließlich Männer. Sie tritt in der Regel zwischen dem 6. Lebensjahr und der Pubertät auf, vereinzelt aber auch am Ende des 1. Lebensjahres oder im 3. und 4. Dezennium.

Pathologisch-anatomisch finden sich, neben neuralen Läsionen (Entartungen der peripheren Nerven, meistens auch der Vorder- und Hinterwurzeln, sowie der Spinalganglien) Degenerationen in den Hinter- und oft auch Seitensträngen des Rückenmarks (3). Verlauf und Symptomatologie lassen keine Parallelität mit dem Zustand der Patientin erkennen. - In gleicher Weise finden wir keine Anhaltspunkte für die spinale Form der Muskelatrophie, bei der es sich patholo-

---

1) Kleinere lipoatrophische und "lipomatöse" Stellen siehe Schema im Anhang.
2) Nach Bing, R.: Lehrb. d. Nervenkrankheiten, Benno Schwabe & Co., Verlag Basel (1947), 743 S. - S. 150 ff.
3) Nach Bing, S. 161 ff.

gisch-anatomisch um eine progressive, sklerotisch-pigmentöse Atrophie der Vorderhornzellen in den den erkrankten Muskeln korrespondierenden Kernterritorien handelt.

Zur Diskussion stünde die Dystrophia musculorum progressiva Erb. Hier handelt es sich, im Gegensatz zu den Muskelatrophien, die durch Nervenschädigungen bedingt sind, um eine selbständige Muskelerkrankung. - Die fortschreitende Störung der Muskelernährung äußert sich in atrophischen, hyper- und pseudohypertrophischen Erscheinungen. Das Leiden ist familiär bedingt und tritt meist im Jugendalter auf. - Die infantile Form der Erkrankung kann bei Patientin F. T. nicht in Betracht gezogen werden, wohl aber die juvenile Form, die bereits in der Pubertät schleichend beginnt und einen Stillstand bis zu 10, 15 und 30 Jahren aufzeigen kann.

Die symmetrisch atrophischen, hyper- und pseudohypertrophischen Prozesse sind charakteristisch. Die Sensibilität, die Sinnesfunktionen, die Sphinkteren von Blase und Mastdarm bleiben normal. Wir finden hier Muskelschwund am Rumpf und fast niemals an peripheren Gliedmaßenabschnitten. Es zeigen sich keine Entartungsreaktionen und keine fibrillären Zuckungen.

Schleimann (1) fand bei Stoffwechseluntersuchungen eine gewisse Insuffizienz des Kohlenhydratstoffwechsels; auch soll ein Parallelismus zwischen der Schwere der Erkrankung und der alimentären Glykosurie nachweisbar sein. -

So finden sich in der Symptomatologie dieser Erkrankung manche Ähnlichkeiten mit Patientin F. T. Da wir aber bei ihr unter den atrophischen Stellen deutlich die Muskulatur fühlen können und diese - trotz einer relativen Schädigung - keineswegs als atrophisch bezeichnet werden kann, muß ein Verdacht nach längerer genauer Untersuchung und Beobachtung abgelehnt werden. Eine Myatrophie vom Typus Erb erzeugt auch formal andere Bilder; außerdem besteht keine familiäre Belastung. -

An eine reine Lipodystrophia progressiva (Baraquer, Simons, Pic-Gardère (2)) zu denken, ist naheliegend, aber unwahrscheinlich, wenn man die anamnestischen Erhebungen berücksichtigt und die Tatsache, daß es sich um eine insulinspritzende Diabetikerin handelt.

Die Insulin-Lipodystrophie und ihr klinisches Bild

Von Depisch und Baborka wurden 1926 erstmals Krankheitserscheinungen beschrieben, die, hervorgerufen durch Insulininjektionen, eine Atrophie bzw.

---

1) zit. nach Bing, S. 152 ff. 2) zu diesem Thema wird auf die Monographie von Kehrer verwiesen.

Hypertrophie des Unterhautfettgewebes hervorrufen können.

Der Name Insulin-Lipodystrophie stammt aus dem Namen der Lipodystrophie von Simon, die aber nach Kehrer besser Dystrophia panniculo-adiposa genannt werden sollte. Für die klassische Insulin-Lipodystrophie ist zu fordern, daß neben dem Fettschwund in unmittelbarer Nachbarschaft Fettvermehrungen nachweisbar sind (1).

Diese Formveränderungen der Körperoberfläche bei unveränderter Epidermis und Cutis bestehen (2) "in eigentümlich gestalteten Dellen, Gruben oder Kanälen, die sich manchmal auch dann vergrößern, wenn daselbst keine Injektionen mehr vorgenommen werden". Das bestätigt in gleicher Weise Crecelius, der eine Lokalisation der Insulin-Lipodystrophie nicht nur in Oberschenkeln, Oberarmen, seltener an Gesäß, Bauch und Brust, sondern gelegentlich auch im Gesicht beobachtet hat, also an Stellen, in die nie Insulin verabfolgt worden war. Er beschreibt weiter zu Beginn des Prozesses eine gewisse Verhärtung der Injektionsstelle, der ein Gewebsschwund folgt. Er bestätigt unter den atrophischen Stellen das Fühlen eines festen Muskelgewebes, beschreibt auch die Möglichkeit neuralgischer Schmerzen als Begleiterscheinungen, die neben schmerzlosem Fortschreiten des Prozesses beobachtet werden können.

Kullendorff beschreibt 6 Fälle von Insulin-Lipodystrophie mit ganz allgemeiner Lokalisation und keinerlei subjektiver Beschwerden. - Montenero beschreibt die Entstehung eines lipomähnlichen, apfelsinengroßen, schmerzlosen Gebildes in 30 cm Entfernung von der Injektionsstelle - in den seitlichen oberen Dritteln beider Oberschenkel - und urticaria-ähnliche Erscheinungen um die Einstichstelle. Die gleichen allergischen Phänomene hat er beim Einspritzen in die Bauchhaut beobachtet. - Schliak bestätigt das symmetrische Auftreten der üblichen, bereits beschriebenen Erscheinungen, hat einen atrophischen Prozeß auch an einer Unterschenkelinjektionsstelle beobachtet und beschreibt Einzelfälle, die Lipodystrophien an kontralateraler Oberschenkel- bzw. Armpartie - angeblich keine Injektionsstellen! - aufweisen. - Ähnliche Beobachtungen finden sich bei Joslin (3), Boller (4), Sposa (5), Bardeci (5) und Barcelo (5). Lamar unterscheidet bei den durch Insulin

---

1) zum Vergleich wird auf die schematische Zeichnung des Zustandsbildes der Pat. F. T. verwiesen.

2) Nach Kehrer, S. 5.

3) Joslin, E. P.: The treatment of diabetes mellitus, 8. Aufl. Philadelphia: Lea a. Febiger 1948; zit. nach Schliak.

4) Boller, R.: Diabetes mell. Wien und Innsbruck: Urban u. Schwarzenberg 1950; zit. nach Schliak. 5) Sposa, Bardeci und Barcelo: Rev. Assoc. méd. argent. 62, 454 (1948); zit. nach Schliak.

hervorgerufenen Fettdystrophien zwei Typen: den atrophischen Typus mit einem langsamen Schwund des subcutanen Fettgewebes, meist ohne vorhergehende entzündliche Phase, mit lederartiger Veränderung der oberflächlichen Haut und den hypertrophischen, nodulären Typus, bei dem gewöhnlich eine entzündliche Phase vorausgeht, um dann in harte, schmerzlose Knoten überzugehen - ohne Veränderung der oberflächlichen Haut. Er führt weiter aus, daß der hypertrophe Typ stufenweise in den atrophischen übergehen kann und daß beide Typen in einer Person auftreten können. Ersteres hält Hadorn (1) für unmöglich; diese These wird aber durch Kehrer (2) widerlegt.

Bei unserer Patientin handelt es sich um die "klassische Form" der Insulin-Lipodystrophie. Atrophische wie hypertrophe Deformierungen des Unterhautfettgewebes finden sich im Injektionsbereich, in unmittelbarer Nähe davon und an injektionsfernen Körperstellen (3). Die Entwicklung der Insulin-Lipodystrophie war von Schmerzen begleitet und konnte auch dann nicht unterbunden werden, als Injektionen längst in diesen Bezirken nicht mehr vorgenommen wurden.

Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsspezifität, sowie Incubationszeit der Insulin-Lipodystrophie

Kehrer (4) zitiert bei der Frage nach der Häufigkeit der Insulin-Lipodystrophie Woenkhaus, Malten, Bertram und Rollerie mit 1 %, Apert und Ferguson mit 12 %, Beckert (5) berechnet die Häufigkeit mit 34,7 %, Umber (6) mit 8 %, Gebauer (7) mit 11,9 %, Marble und Smith (8) mit 18,4 %. Bei Schliak bestätigen sich die Beobachtungen von Priesel und Wagner (9) einer besonderen Häufigkeit der Fettgewebshypertrophien bei Kindern, Jugendlichen und Frauen mittleren Alters. Bei seinem Krankengut waren Männer und 60jährige Frauen deutlich weniger beteiligt. Atrophien fanden sich vermehrt bei 40 bis 60jährigen Frauen. Die männlichen Diabetiker aller Altersstufen waren selten betroffen. Unter 100 - allerdings tuberkulösen Diabetikern (doch das hat nach Untersuchungen von Schliak keinen Einfluß auf die

1) Hadorn: Schweiz. Med. Wschr. 1937, 516; zit. nach Kehrer
2) Kehrer, S. 29 ff.; eigener Fall
3) Schema und Bildtafeln im Anhang. (Eigener Fall!)
4) Kehrer, Insulin-Lipodystrophie, Georg Thieme Verl., Stuttgart, S. 12 ff.
5) Beckert, Münch. med. Wschr. 1941, 336
6) Umber, F.: Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten. 3. Aufl. München 1925. Zit. nach Schliak.
7) Gebauer: Münch. med. Wschr. 1942, 350. Zit. nach Schliak.
8) Marble u. Smith: Zit. n. E. P. Joslin: The treatment of Diab. mell. 8. Aufl., Philadelphia: Lea a. Febiger 1948. 9) Priesel u. Wagner: Z. Kinderheilkde. 46, 453 (1928).

Häufigkeit) - fanden sich 20 Insulin-Lipodystrophien, wobei die Frauen zahlenmäßig stärker beteiligt waren und auch stärkere Ausprägungen aufwiesen.

Deuil schätzt die insulinbedingte Lipodystrophie auf 1/5 bei allen Diabetikern. Bei Boulin, Chimènes und Tourneur schwanken die Angaben über die Häufigkeit in den Grenzen von 0,16 bis 0,60 %. In ihren Erläuterungen wird meist über alte, etwas fettleibige Frauen berichtet. Sie haben die hypertrophe Form viel seltener beobachtet als die atrophische; erstere manchmal als Vorstufe der letzteren (1). -

Paley beobachtete in 54,8 % seiner 186 Insulindiabetiker eine Insulin-Lipodystrophie. Von diesem Krankengut zeigten 55 % einfachen Fettschwund, 39 % einen mäßigen und 16 % einen schweren Grad der Gewebsveränderungen. Die Incubationszeit der Erscheinungen am Fettgewebe nach der ersten Insulininjektion lag zwischen 36,9 und 269 Tagen. - Kullendorff berichtet über 6 Fälle: 4 weibliche und 2 männliche. Bei seinem Krankenmaterial finden sich leicht wie auch schwer einstellbare Diabetiker, die gleichfalls Komplikationen von seiten der Augen, Nieren und Zirkulationsorgane aufweisen. Die Erscheinungen traten bereits in den ersten Jahren der Insulinmedikation auf. Diese Fälle sind ihm innerhalb von 3 Jahren zur Beobachtung gekommen, woraus der Verfasser (2) schließt, daß die Komplikation nicht so selten sein kann, wie von der Mehrzahl der Autoren angenommen wird. - Montenero beschreibt den Fall einer 63jährigen adipösen Diabetikerin, die bei Einleitung einer Insulinbehandlung bereits nach der vierten Injektion (einmal 30 E pro die) mit einem lipomähnlichen Gebilde allergisch reagierte. Crecelius hat Insulin-Lipodystrophien erst nach mehreren Behandlungsjahren beobachten können (bezüglich der Häufigkeit verweist er auf Grafe und Kühnau (3), die Werte zwischen 1 und 37,4 % angeben), während Günther bereits nach der ersten Insulingabe Veränderungen feststellte.

Crecelius hat außerdem noch keinen Fall von Insulin-Lipodystrophie bei Männern beobachten können, sondern vorwiegend bei fettleibigen Frauen und jüngeren Patientinnen. Bei männlichen Patienten sollen diese Erscheinungen nur bis zum 20. Lebensjahr gesehen worden sein (4).

Die Häufigkeit der Erkrankung schwankt in weiten Grenzen, wohl deshalb, weil geringe hypertrophe Abweichungen und atrophische Erscheinungsformen im allgemeinen von Arzt und Patienten wenig Beachtung finden, es sei denn, in einer Klinik werden diese Fälle zu bestimmten Zeiten geradezu gesucht. Dann wird

1) zum Vergl. die obigen Ausführungen von Hadorn bzw. Kehrer.
2) Grafe, E. und Kühnau, J.: Handbuch d. inn. Med., Bd. VII/2, S. 300, Springer-Verlag Berlin 1944.
3) Kullendorff, Gunnar: Insulin-Lipodystrophie, insbes. Lipohypertrophie. Nord. Med 43, 911-913 (1950).
4) entnommen den Literaturangaben bei Crecelius.

man auch geringe Deformierungen als eine beginnende Insulin-Lipodystrophie bezeichnen und - bei eventuellen wissenschaftlichen Arbeiten - statistisch verwerten. Ob kleine Abweichungen in diesem Sinne gedeutet werden sollen, ist umstritten. Diabetikerinnen neigen häufig zur Adipositas und eine unregelmäßige Verteilung des Körperfettes (eine Zunahme des Unterhautfettgewebes oder gelegentliche Gruben- und Dellenbildungen) besonders in der Oberschenkel-, Bauch- und Glutäalgegend, findet sich auch bei anderen fettleibigen Patientinnen. - Selbstspritzende Diabetiker erklären sich meist Unterhautfettgewebsveränderungen an den Einstichstellen durch die sich ständig wiederholenden Injektionen. Erst hypochondrische Befürchtungen bezüglich der Möglichkeit einer Dystrophia musculorum progressiva bei "massiven" Insulin-Lipodystrophien (vorzüglich Atrophien) führen zum Arzt.

Interessant sind Untersuchungen von Murray und Wang, die die körperliche Konstitution im Zusammenhang mit dem Problem des Diabetes überhaupt betreffen: Aus 1000 Diabetikern wurden Patienten ausgewählt, die 20 % und mehr Übergewicht aufwiesen und die, die weder in Vergangenheit noch Gegenwart das Normalgewicht überstiegen hatten. Diese Gruppen machten 33, 7 bzw. 28, 7 % der Gesamtzahl aus. Während der Diabetes bei den Fettleibigen in 94 % erst nach dem 40. Lebensjahr auftrat, erkrankten von der anderen Gruppe 52 % bereits vor diesem Alter. Das in den meisten Statistiken mit etwa 1:2 angegebene Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Kranken verschiebt sich bei der Gruppe der Fettleibigen von 1:5, 13 und bei der andern von 1:0, 94. Ohne Rücksicht auf gewisse Mängel in der Einstellung wird die Insulinbedürftigkeit bei den Fettleibigen mit 17, 5 %, bei der anderen Gruppe mit 92 % angegeben. Eine gewisse, allerdings weniger signifikante Bedeutung hat die Einteilung in diese beiden Gruppen auch bei der Vererbung.

Spezifität des Insulins bei Insulin-Lipodystrophie

Man stellt sich mit Recht die Frage, ob bei keinem anderen chemischen Stoff, der in gleicher Weise und Dauer injiziert wird, solche Erscheinungsformen aufgetreten sind. Im Schrifttum finden sich von keiner Seite überzeugende Beweise. Rowe und Garrison (1), Rosenberg und Berliner (2), Siegmund (3), Mentzer und Dubray (4) wollen ähnliche Erscheinungen bei Nichtdiabeti-

1) Rowe und Garrison: J. Amer. Med. Assoc. 99, 16 (1932).
2) Rosenberg und Berliner: Wien. Klin. Wschr. 1936, 1253
3) Siegmund: Zit. nach F. A. Kehrer
4) Mentzer und Dubray: California Med. 26, 212, 1927.

kern nach anderen Injektionen bzw. als angebliche Folge örtlich umschriebener Druckeinwirkungen beobachtet haben. Nach Kehrer scheint die typische Insulin-Lipodystrophie nur bei insulinisierten Diabetikern aufzutreten. Er zieht die Argumente, die den traumatischen Reiz (1) verantwortlich machen, in Erwägung, verneint aber die ursächliche Wirkung. Er diskutiert an Hand des Schrifttums die dem Insulin oftmals beigefügten Stoffe wie Alkohol und Trikresol und findet sie ebenfalls nicht allein ausschlaggebend.

Oestreicher und Watson konnten in Versuchen bei alloxandiabetischen Ratten durch Insulin keine Fettatrophie erzeugen. In vitro hatte reines Zinkinsulin in den angewandten Verdünnungen keinen Einfluß auf die Lipasewirkung, wohl aber wurde diese durch kleinste Mengen Trikresol, das oft dem Insulin beigesetzt wird, herabgesetzt, so daß angenommen wird, daß diese Beimengung beim Entstehen der Fettatrophie eine wichtige Rolle spielt. Nach den klinischen Erfahrungen der Autoren soll Fettatrophie an den Injektionsstellen in 30 % der Fälle sich einstellen. -

Seit Depisch werden immer wieder die Morphinisten erwähnt, die, als Parallelfall zu den insulinisierten Diabetikern, ihre Injektionen selbst ausführen. Bei ihnen wurde außer Mentzer und Dubray (2) noch keine Lipodystrophie beobachtet. Das könnte als Beweis für eine Spezifität des Insulins geltend gemacht werden, doch verweist Kehrer in diesem Zusammenhang mit Recht auf die im weiteren Sinne völlig entgegengesetzten konstitutionellen Bedingungen der Morphinisten.

Lösungsmittel, Alkohol, fehlerhafte Injektionstechnik und besonders das sich ständig wiederholende Trauma, das normalerweise schon einen Gewebsschwund erzeugen kann, mögen begünstigend auf die Entstehung einer Lipodystrophie einwirken, die dann der chemische Faktor, das Insulin selbst, auszulösen vermag.

Auch die verschiedenen, im Handel gebräuchlichen Insulinarten sind in der medizinischen Literatur im Zusammenhang mit der Lipodystrophie diskutiert worden. Es lassen sich daraus keine einheitlichen Schlüsse ziehen. Die Angaben sind teilweise widersprechend. So beobachtet Umber (3) eine Lipo-Atrophie beim Übergang von Alt-Insulin zu Depot-Insulin; Gebauer (4) be-

---

1) Avery; Deuil; Handbuch d. inn. Med., 4. Aufl. Bd. VII/I (1955)
2) Zit. nach F. A. Kehrer
3) und 4): Zitiert nach F. A. Kehrer, S. 15 und 16 ff.

stätigt diese Beobachtung. Bartelsheimer (1) sieht die Ursache in der längeren örtlichen Wirksamkeit der Depot-Insuline. Grafe und Trepp (2) behaupten das Gegenteil. Crecelius läßt die Frage offen, ob konzentrierte Insuline nicht eher zu Lipodystrophien führen als andere, ob ihr Reinheitsgrad und ihr p_H-Wert nicht eine Rolle spielen. Deuil glaubt bei der Insulin-Lipodystrophie eine gewisse Praedisposition als unerläßlich. Er sieht ferner die Annahme, daß die dem Insulin zur Haltbarmachung zugesetzten desinfizierenden Stoffe ursächlich verantwortlich zu machen seien, durch experimentelle Nachprüfungen nicht bestätigt.

Schirren und Sauer haben zur Frage der allgemeinen Insulinallergie einige interessante Untersuchungen beschrieben: Bei 2 Patienten wurden allergisch-chronische Hauterscheinungen nach Injektion von Depot-Insulin Hoechst "Klar" beobachtet. Die Überempfindlichkeit konnte auf das dem Insulin als Depotsubstanz hinzugefügten Surfen (bis-2 Methyl-4-amino-chinolyl-6-carbamid-hydrochlorid) zurückgeführt werden. Der Allergienachweis wurde durch Hautproben geführt. Bei einem Patienten war auch die Komplementbindungsreaktion mit Surfen positiv, während sie beim andern negativ verlief. Hier kam es aber bei der Hauttestung zum Auftreten des Arthus-Phänomens. Die Surfen-Überempfindlichkeit ging bei beiden Patienten nicht mit einer Insulinresistenz einher.

Auch Nichols (3) diskutiert die Ursachen der Insulinallergie unter Hinweis auf die verschiedenen therapeutisch üblichen Insulinformen und ihre spezifischen Eigenschaften. Die Anwendung von "gekochtem" Insulin in solchen Notfällen wird von ihm empfohlen, um bedrohlichen allergischen Zuständen zu begegnen. -

Bei Patientin F. T. zeigten sich die insulinbedingten, lipodystrophischen Erscheinungen nach 1 Jahr der Insulinbehandlung, nachdem sie auf Depot-Insulin "Klar" von Hoechst eingestellt worden war. Gewisse begünstigende Momente für die Auslösung dieser Unterhautfettgewebsschädigung, die manche Autoren in der mangelhaften Spritztechnik, im ständig sich wiederholenden Trauma, im Lösungsmittel und vor allem noch im Insulin-Material selbst (Patientin mußte sich ja auf Umwegen im Lager irgendwelches Material beschaffen) sehen, haben sicher vorgelegen, wenn man die Umstände bedenkt, unter denen die Krankheit bei Frau F. T. ausbrach und dann "behelfsmäßig" behandelt werden mußte. Man könnte bei ihr auch die fördernde Wirkung einer Druckatrophie in Erwägung ziehen, da eine konstitutionelle Schwäche des Gewebes, gepaart mit Unterernährung, vorgelegen haben muß. (4)

---

1) und 2) Zit. nach F. A. Kehrer, S. 15 und 16 ff.

3) Nichols, Myron M.: Insulin allergy. J. of Pediatr. 46, 314 - 316 (1955)

4) Siehe anamnestische Erläuterungen

Vielleicht spielt gerade auch die Spritztechnik eine nicht zu unterschätzende Rolle. Mehrere Autoren geben an, nie bei selbsteingestellten Patienten eine Insulin-Lipodystrophie beobachtet zu haben (Malten (1), Deuil).

In diesem Zusammenhang führt Kehrer (2) die Feststellung von Massenbach an, "daß Alkohol, der zur Bekämpfung des Pruritus vulvae et ani erfolgreich angewendet wird, bei zu flacher, also intracutaner Einspritzung Nekrosen erzeugt, bei zu tiefer, d.h. subadipöser aber unwirksam bleibt". - Man bedenke im allgemeinen die Komplikationen bei falscher und nachlässiger Spritztechnik und bei unsachgemäßer Vorbereitung. Man müßte die selbstspritzenden Patienten genau befragen, eventuell sogar vorspritzen lassen und Anweisungen geben. ---

Bevor auf die Genese der Insulin-Lipodystrophie im besonderen eingegangen wird, soll noch die Frage gestellt werden, ob denn ein Diabetes primär vorhanden sein muß, um bei eventueller Insulineinwirkung eine Lipodystrophie entstehen zu lassen. Die mästende Wirkung des Insulins im allgemeinen ist bewiesen. Wie ist aber der Fettschwund erklärbar, wenn er nicht ursächlich vom ständig wiederholbaren Trauma und anderen begünstigenden Faktoren hergeleitet werden kann. Wie ist vor allem die "Fernwirkung" zu werten, bei der Hypertrophien und Atrophien an Stellen aufzutreten pflegen, in die nie Insulin gespritzt wurde. In der weiteren Ausführung wird - soweit möglich - noch näher darauf eingegangen. Jetzt sei noch angeführt, daß bisher nur einmal von Blotner (3) lokaler Fettschwund bei einem Nicht-Diabetiker beschrieben wurde. Insulin wurde hier zur Mästung verabreicht. Trotz der Miteinberechnung weiterer in der medizinischen Literatur nicht beschriebener solcher Fälle ist anzunehmen, daß die reiche und vielseitige Symptomatologie des Diabetes mell. den ganzen Organismus in Mitleidenschaft zieht und in seinen Reaktionen beeinflußt.

Grafe führt in seinem 1930 erschienenen Lehrbuch für Fachärzte und in seiner Bearbeitung des Diabetes mellitus im Handbuch der inneren Medizin 1944 folgendes aus:
"Der Diabetes mellitus ist eine Allgemeinerkrankung, die sich im Gebiet des neben dem Eiweiß wichtigsten Nährmaterials des Körpers abspielt. Die elementaren Störungen auf dem Gebiete des Kohlenhydratstoffwechsels machen sich daher in jeder Zelle und in jedem Organ geltend. Ihre Vitalität und Leistungsfähigkeit ist daher bei der Zuckerkrankheit mehr oder weniger stark herabgesetzt

1) Malten, Med. Klin. 1940, 1025
2) Kehrer, F. A.: Die Insulin-Lipodystrophie (Literaturverzeichnis im Anhang,) S. 26 ff.
3) Zit. nach F. A. Kehrer

und das schafft die vermehrte Neigung zu Störungen in allen Körperbezirken. Es gilt das nicht nur für die eigentlichen Komplikationen, d. h. Störungen, die durch das Grundleiden direkt oder indirekt bedingt sind, sondern auch für die zahlreichen Komplikationen von seiten der verschiedensten Organe, zu denen der Zuckerkranke besonders neigt, bedingt eben durch die allgemeine Herabsetzung der Zellfunktionen und deren Resistenz gegen Schädigungen. "

Diese Überlegungen dürften Grundlage jeder Diskussion sein, die den Diabetes mellitus und seine Komplikationen betrifft.

Ätiologie der Insulin-Lipodystrophie und Fragen, die damit im Zusammenhang stehen

In pathologischer Hinsicht hat man sich noch nicht genügend um Klärung bemüht. Allgemein werden lipodystrophische Veränderungen als harmlose Schönheitsfehler (Günther), nicht aber als eine ernst zu nehmende Krankheit gewertet.

Nach Priesel und Hadorn (1) zeigen adipöse Stellen röntgenologisch eine gröbere Maschenzeichnung, nach Gellerstedt (2) finden sich dort auch unregelmäßige, schmale, narbig eingezogene Bindegewebszüge, durchsetzt von Rundzellen, sowie junges und altes Granulationsgewebe und Blutpigment. Lawrence (3) findet geringe vaskuläre Anhäufungen von Histiocyten, Lymphocyten und Plasmazellen. Die Fettgewebszellen sind an atrophischen Stellen auffallend klein (4), bei Fettgewebswucherung sind sie vergrößert (Priesel). Epidermis und Corium sind nach Nobécourt und Ducas (5) an adipösen Stellen verdünnt; bei Aliposis findet sich eine Hyperkeratose. - Ganz unspezifische Entzündungserscheinungen können angenommen werden.

Die pathologische Anatomie hat sich mehr mit den degenerativen Erscheinungsformen des Diabetes allgemein beschäftigt. Dies scheint nicht unwesentlich, wenn man eine zentrale Ursache der Insulin-Lipodystrophie annehmen will; denn die Erklärungen und Thesen für rein lokale Schädigungen, hervorgerufen durch falsche Spritztechnik, Trauma, Trikresolzusatz, Insulinart oder durch die Einwirkungen des chemischen Faktors, des Insulin selbst, das, nach Glatzel (6) in Abhängigkeit vom jeweiligen "chemischen Milieu" in Richtung des

---

1) und 2) Zit. nach F. A. Kehrer
3) Lawrence: Lancet 1928/II, 1328
4) Eeg Oloffson, Acta Med. Scand. (Stockh.) 73, 89 (1930)
5) Zit. nach F. A. Kehrer
6) Zit. nach F. A. Kehrer

Fettauf- oder Fettabbaus wirksam sein soll, sind nicht beweiskräftig genug und führen auch therapeutisch bei Berücksichtigung nicht immer zum Erfolg.

Nach Kehrer ist die neurotrophische Deutung nicht überzeugend, da "letztlich jede nicht unmittelbar und sofort wirkende mechanische Läsion eines Gewebes trophoneutral ist, d. h. unter Mitwirkung der Gewebsnerven erfolgt"(1).

Ergänzend sind in diesem Zusammenhang die pathologischen Untersuchungen der Hypophyse von Casarini und Morett bemerkenswert, die post mortem bei 9 Diabetikern, die alle über 57 Jahre alt waren, durchgeführt wurden. Neben einer spezifischen Vermehrung des Bindegewebes, die bei allen Untersuchten bestand, fand sich bei 7 Fällen eine Verminderung der eosinophilen Zellen des HVL, was charakteristisch ist für den reinen Pankreasdiabetes. Casarini und Morett sehen darin ein kompensatorisches Bestreben des Organismus, die Produktion des diabetogenen STH zu vermindern, welches in den eosinophilen Zellen erzeugt wird. - Bei den andern beiden Diabetikern waren in einem Fall die basophilen Zellen vermindert und im andern vermehrt. Die Verfasser (2) schließen daraus auf eine Überfunktion der Nebenniere bzw. einen Nebennierendiabetes. Und schließlich fand sich bei einem 4jährigen Kind, das an einem coma diabeticum gestorben war, eine auffällige Verminderung aller chromophilen Zellen. ---

Crecelius empfiehlt hinsichtlich der Ätiologie des Fettgewebsschwundes bei insulinspritzenden Diabetikern sein Augenmerk auch auf die Schwankungen der Blutzuckerkurve zu richten, da er nicht in allen Fällen die Entstehung dieser Defekte rein lokal erklären kann und will, besonders dann, wenn Gewebsverluste dort auftreten, wo nie Insulin gespritzt wurde. - Vor allem ein symmetrisch-segmentales Auftreten weist auf die Bedeutung des Nervensystems in diesem Geschehen hin.

Nach Sturm (3) liegen dem halbseitigen Weichteilschwund des Gesichtes - hemiatrophia faciei progressiva - und den regionären und oft symmetrisch angeordneten Lipodystrophien und Lipatrophien neurovegetative Störungen zugrunde. Zahlreiche Veröffentlichungen weisen darauf hin, daß psychische und mechanische Traumen, sowie entzündlich toxische Prozesse (Tumoren, Hydrocephalus int., Schädelbasisfrakturen, Basalmeningitiden) in den Zwischenhirnhypophysenregionen den Fettansatz im positiven und negativen Sinne

---

1) Kehrer: Die Insulin-Lip., Thieme Verlag Stuttgart, 1949, S. 28 ff.

2) Casarini e I. Morett: Contributo alla morfologia dell' ipofisi anteriore nel diabete mellito umano. Boll. soc. med. -chir. Pavia 68, 409-425 (1954)

3) Sturm, A.: Grundbegriffe der inneren Medizin, Verlag Fischer, Stuttgart, 1955.

steuern können. Die Annahme, daß bei Diabetikern neben peripher-segmentalen Störungen auch zentrale Ursachen bei der Entstehung einer Insulin-Lipodystrophie in Frage kommen, namentlich dann, wenn eine Neigung zu Hypoglykämien und hypoglykämischen Schocks besteht, scheint berechtigt. Schliak, der bei vier Fällen von Insulin-Lipodystrophie gleichzeitig periphere segmentale vegetative Störungen beobachtet hat, empfiehlt dies zur Auswertung bei anamnestischen Erhebungen und zu Nachuntersuchungen. Er glaubt dann, eine Stütze seiner Hypothese erwarten zu können, daß bei einer Lipodystrophie segmentale Störungen (Sympathalgie und Lipodystrophie) wie auch dienzephale Krankheitsprozesse (plus Lipodystrophie) eine maßgebliche Rolle spielen. -

Histologische Gewebsuntersuchungen haben ergeben, daß das starke Absinken des Blutzuckers morphologische Veränderungen im ZNS hervorrufen kann. Barelheimer (1) zeigt eine Verringerung der Kapillardichte auf, die nicht direkt von der Tiefe des Blutwertes abhängt, sondern von der gegenregulatorisch ausgelösten Änderung der vegetativen Steuerung. Weitere Untersuchungen ergaben, daß neben der Gefäßschädigung auch Veränderungen der Ganglienzellen erkennbar sind, teils als Folge der vorausgegangenen Gefäßveränderungen, teils direkt durch das Insulin selbst (toxisch) bedingt.

Nach Crecelius wird in all diesen histologischen Arbeiten der Begriff der Pathoklise, der strukturbedingten Krankheitsneigung einer Nervenzelle, herausgearbeitet. So sind bei Hypoglykämien die einzelnen Zellen verschieden empfindlich, die Purkinjezellen weniger als die Dentatuszellen und diese wiederum weniger als die Pyramidenzellen des Temporallappens. - Es liegt die Vermutung nahe, daß bei insulinspritzenden Diabetikern mit sehr erheblichen Schwankungen ihrer Blutzuckerwerte und mit starker Neigung zu Hypoglykämie im Laufe der Zeit im Bereich des zentralen und peripheren Nervensystems Veränderungen auftreten können. (Wie bei schwerer hypoglykämischer Schockwirkung; doch dürften auch leichtere Einwirkungen bei langer Dauer (Crecelius) nicht ohne Einfluß sein.)

Zu diesem Fragenkomplex seien noch Untersuchungen von Muralt angeführt, der neuropathologische Befunde bei mindestens 5 % aller Diabetiker annimmt. Bei seinen Beobachtungen sind Schweregrade der Krankheit und Lebensalter weniger von Bedeutung, als das Diabetesalter und die mangelhaft eingestellte Stoffwechsellage. Er führt aus, daß vorzugsweise die hinteren Nervenwurzeln und Ganglien und die sensiblen Anteile der peripheren Nerven befallen werden und daß neuritische Reizerscheinungen bei einer hyperglykämischen Form der Störungen mit der Rekompensation der Zuckerstoffwechsellage reversibel sein

1) Barelheimer, H.: Die Kapillardichte in der Hypoglykämie. Klin. Wschr. 815 (1947).

können. Die subjektiven Beschwerden können alle Sensibilitätsqualitäten betreffen, sie treten vorzugsweise an den unteren Extremitäten auf und gestatten nur selten eine Dermatobegrenzung. Reflexionsstörungen, auch vorwiegend an den Beinen, sind meist doppelseitig. Motorische Ausfallserscheinungen sind selten. Auch trophische Störungen kommen vor, eventuell mit osteoartikulären Sekundärkrankheiten. Der Liquor ist meist verändert. - Im ganzen empfiehlt Muralt vor allem eine Kompensierung des Stoffwechsels. -

Was das Problem der "Fernwirkung" betrifft, wobei die Insulin-Lipodystrophie nicht zu weit von der Injektionsstelle auftritt, sind noch einige Faktoren zu berücksichtigen. Nach Kehrer entspricht bei schräger Vornahme der Injektion der Nadeleinstichpunkt auf der Haut nicht dem Einstichpunkt des Panniculus adiposus. Auch untersteht die Ausbreitung der injizierten Flüssigkeit im jeweiligen Milieu physikalischen Gesetzen, so daß sich der Flüssigkeitsstrom durch Injektionsdruck, insbesondere im lockeren Gewebe, verhältnismäßig weit, keinesfalls nur in Injektionsrichtung verteilen kann. Das Verspannungssystem des Panniculus adiposus (1) verdichtet sich und schrumpft - in unmittelbarer Nähe, wie in weiteren Abständen. Einer lokalen Einziehung folgt naturgemäß in einigem Abstand oder am Rande derselben die Vorwölbung der Fettmassen - und umgekehrt.

Bei Patientin F. T. dürften alle Faktoren, die eine Insulin-Lipodystrophie begünstigend auslösen, mitgewirkt haben. Doch scheint m.E. bei dieser krassen Form, - die sich, wie wir später noch sehen werden, in der Gegend des Abdomens massiv bis zu den Rippenbögen ausdehnt, - neben einer zentralen Schädigung des Kohlenhydratzentrums auch eine Schädigung der in der Zwischenhirnbasis gelegenen Fettsteuerung vorzuliegen.

Prophylaxe und Therapie der Insulin-Lipodystrophie

Prophylaxe und Therapie überschneiden sich hier, und es ist notwendig und nützlich, neben den Erscheinungsformen dieser Krankheit die genetischen Faktoren durch genaue anamnestische Erhebungen und durch Überwachung des Krankheitsverlaufes wie des Allgemeinzustandes zu berücksichtigen.

Prophylaktisch wird im Schrifttum ein häufiger Wechsel der Injektionsstellen empfohlen. Das ist bei selbstspritzenden Patienten nicht ganz leicht. Lamar hat ein Schema entworfen, bei dessen Berücksichtigung man erst nach 7 Wochen wieder an die gleiche Injektionsstelle kommt. Auch Deuil verweist die Patienten auf einen ähnlichen Plan. Dabei haben die Verfasser (2) noch nie eine

---

1) Becher, zit. nach Kehrer

2) siehe nächste Seite unten.

Insulin-Lipodystrophie gesehen.

In diesem Zusammenhang muß die Möglichkeit erörtert werden, die insulinisierten Patienten auf 1 Injektion pro die einzustellen. Dadurch würde das recidivierende Trauma zahlenmäßig herabgesetzt.

Auf dem Wege der optimalen Insulintherapie brachten Kristall-Suspensionen von Insulin (Insulin NPH 50) und Verzögerungs-Insuline durch Modifizierung der Kristallgröße des Insulins und des Zinkzusatzes (Insulin Lente, Semilente und Ultralente der Firma NOVO Kopenhagen), sowie das Long-Insulin Hoechst einen erheblichen Fortschritt. Nach Ausführungen von Bertram und Mitarb. empfiehlt es sich, die Diät- und Kohlenhydratverteilung dem Insulin anzupassen. Ein Teil der morgens und vormittags gegebenen Kohlenhydrate werden auf den Nachmittag verlegt. So kommt man bei durchschnittlichen Kohlenhydratmengen von 250 g auf eine Verteilung von 1/5 um 8 Uhr, 1/10 um 10 Uhr, 1/5 um 12,30 Uhr, 1/5 um 16 Uhr und 3/10 zwischen 18 und 19 Uhr. In besonders gelagerten Fällen muß das Schema individuell abgeändert werden, was an das ärztliche Können hohe Anforderungen stellt. Der Arbeit von Bertram und Mitarb. liegen außerdem etwa 500 Blutzuckertagesprofile zugrunde.

Schwierig in der Handhabung, aber therapeutisch günstig ist die Anwendung einer Mischspritze mit einer individuell dosierten Menge von Alt-Insulin mit Kristall-Suspensionen, wobei es (Dörzbach und Lindner) bei letzteren möglich ist, Kristallpräparate mit einem in weiten Grenzen verlierbaren Surfengehalt herzustellen, die sich durch ihre Lösungsdauer im Organismus unterscheiden und demnach eine verschieden abgestufte Depotwirkung ergeben. Dabei hat sich gezeigt, daß diese Kristallisate in wäßriger Suspension nebeneinander und auch neben gewöhnlichen, surfenfreien Insulinkristallen stabil sind. Zur Auswertung kommt dann ein mehrphasiger Ablauf der Resorptionsgeschwindigkeit durch die Auswahl der verschiedenen Kristallgrößen (1).

Nach Bertram wurden bei Long-Insulin Hoechst niemals mehr als 76 E pro die gebraucht.

---

2) von vorher. Seite: Lamar, Carlos P.: Insulogenic lipodystrophies. Their relationsship to "brittle" diabetes and to insulin resistance. J. Amer. Med. Assoc. 142, 1350-1353 (1950)
Deuil, R.: Lipodystrophies insuliniques. Leur rôle dans l'instabilité du diabète et l'insulino-résistance, traitment prophylactique et curatif. Paris méd. 1950, Suppl. 131-132.

1) Auf die Ausführungen und Untersuchungen von Schirren und Sauer, S. 15, wird verwiesen.

Hallas-Møller und Mitarb. haben bei 300 Patienten ihre Präparate Insulin Lente (am häufigsten), Semilente und Ultralente mit guten Ergebnissen ausprobiert. Es handelt sich dabei um außergewöhnlich reines Insulin, dem Spuren von Zink zur Erzielung der protrahierten Wirkung beigegeben werden. Ungefähr 150 Patienten, die früher auf zwei tägliche Injektionen mit anderen Insulinen eingestellt waren, konnten auf nur eine tägliche Injektion mit einem der neuen Präparate umgestellt werden. -

Auch die Frage nach der Möglichkeit und Zweckmäßigkeit einer peroralen Insulin-Therapie muß hier erörtert werden, da nach Umber (1) die Depot-Insuline durch ihre längere örtliche Wirksamkeit für lipodystrophische Störungen mitverantwortlich gemacht werden.

Nach zahlreichen Versuchen (Lasch und Schönbrunner) wurden Tabletten hergestellt, die aus Saponin. pur. alb. Merck (als resorptionsfördernde Substanz), Trypanrot und Malachitgrün Grübler (zur Fermentausschaltung) und Trockeninsulin bestehen und die, um ein Abfärben auf der Zunge oder auf der Hand zu vermeiden, mit einem harzhaltigen Lack überzogen werden. Höchster Alt-Insulingehalt: 30 E. Die einzelnen Bestandteile können gewechselt werden; eine gewisse Höhe der Saponindosis ist jedoch immer erforderlich. - Das Verhältnis vom peroralen zum gespritzten Insulin verhält sich im allgemeinen wie 2:1, selten bis 4 oder 5:1. Daß meist nur ca. 10-20 % des Insulins peroral wirksam ist, stimmt gut mit den Ultrafiltrationsversuchen von Lasch überein, die beweisen, daß 10-20 % des Handels-Altinsulins ultrafiltrierbar sind und auch die intakte Darmwand ohne Beigabe resorptionsfördernder Mittel passieren. Die Schwierigkeit liegt nun darin, daß aus den eigentlich hochgereinigten Handelsinsulinen nur ca. 10-20 % - entsprechend dem ultrafiltrierbaren Anteil - peroral verabreicht werden können.

In der med. Literatur finden sich zahlreiche Beobachtungen und Untersuchungen über die tatsächliche Wirkung der Antidiabetika, die im Handel gebräuchlich sind.
Das von der Fa. Dr. v. Stockhausen gelieferte Präparat Pankreasmellin-Alt und -Neu muß nach Untersuchungen von Thurn und Mohnike als ungeeignet betrachtet werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung des Nadisans (N_1-Sulfanilyl-N_2-n-butyl-carbamid) wurde zuerst von Franke und Fuchs (2) an Gesunden und Diabetikern und

---

1) Umber: 1. Stoffwechselkrankheiten, 3. Aufl., München 1939, S. 133;
2. Dtsch. Med. Wschr. 1941, 314

2) Franke und Fuchs, Dtsch. med. Wschr. 40, 1449 (1955)

von Bertram und Mitarb. (1) an Diabetikern eingehend geprüft. Das Ergebnis zeigt eine beim Gesunden gewöhnlich geringe und flüchtige, bei zahlreichen Diabetikern aber ausgeprägte und anhaltende Senkung des Blutzuckers und Abnahme der Harnzuckerausscheidung. Manche Diabetiker scheiden auch nach dem Absetzen des Präparats über Wochen keinen oder fast keinen Harnzucker aus - bei normalen oder annähernd normalem Blutzucker. Die Wirkung betrifft alle Schweregrade des Diabetes, insulinisierte und nicht insulinisierte Diabetiker. Der Nadisaneffekt ist reproduzierbar, Diät jedoch nach wie vor unentbehrlich. - Bei einer Reihe von Diabetikern ist das Präparat wirkungslos. Nach den Erfahrungen von Bertram und Mitarb. eignen sich gut zur Behandlung ältere, übergewichtige, kurze Zeit erkrankte, nicht oder nicht lange insulinisierte Diabetiker. Ausnahmen kommen vor. Manche Kranke lassen sich mit Nadisan allein nicht einstellen, wohl aber sparen sie dadurch Insulin.

Carere-Comes hat die Wirkung der zuckerstoffwechselregulierenden Vitamine, wie B_{13}, Glykochinin (Collip) und Phytochinin (Condorelli) untersucht und beobachtet. Die Wirkung ähnelt beim Gesunden und beim Diabetiker der des Insulins. Sie erhöht die Toleranz für Kohlenhydrate und erlaubt in mittelschweren Diabetesfällen die Insulinbehandlung fortzulassen. Im Unterschied zum Insulin führt z.B. Vitamin B_{13} niemals zu hypoglykämischen Zuständen oder gar zu einem hypoglykämischen Schock (Carere-Comes).

Für eine neue Art der Insulinapplikation haben Figge und Mitarb. (2) eine Art Hypospray angegeben, der es gestattet, unter Druck und ohne Einstich Insulin oder ähnliche Medikamente, die sonst injiziert werden müssen, in das Unterhautfettgewebe zu applizieren. Hinsichtlich der Beschreibung des kleinen Instrumentes und seiner Anwendung muß auf das Original, das eine gute Abbildung enthält, verwiesen werden. - Die Methode wurde im Vergleich mit den üblichen subcutanen Injektionen der gleichen Art und Menge Insulin bei 20 klinischen und zahlreichen ambulanten Diabetikern ausgeführt. Zur Verwendung kamen Insulin Typ NPH_{50} (17 Fälle) und unmodifiziertes Protaminzinkinsulin (3 Fälle). Die bei den beiden Applikationsarten gewonnenen Blutzuckerkurven und Harnausscheidungen stimmten in der Mehrzahl der Fälle gut überein.

Die Vorteile des neuen Verfahrens für die Kranken liegen auf der Hand und es scheint, daß diese Methode, die ganz allgemeine subcutane Injektionen zu

---

1) Bertram, Benfeldt, Otto: Dtsch. med. Wschr. 40, 1445 (1955)

2) Figge und Mitarb.: Amer. Pract. 1, 465, 1947 und
Frank S. Perkin, Gordon M. Todd, Thomas M. Brown: Jet injection of insulin in treatment of Diabetes mellitus. Proc. Amer. Diab. Assoc. 10, 185-199 (1950).

ersetzen vermag, in der Zukunft eine große Bedeutung erlangen kann. (Der Hypospray wird von der R. P. Scherer Corporation, Detroit, Michigan hergestellt.)

In Zukunft dürften die zum Teil noch in der Entwicklung und Vervollkommnung begriffenen Medikamente und ihr Applikationsmodus prophylaktisch wie therapeutisch von Bedeutung sein, um die Stoffwechselverhältnisse eines Diabetes mellitus noch besser zu kompensieren und die unliebsamen Komplikationen verdrängen zu können.

Bei einer bereits manifesten Insulin-Lipodystrophie wird empfohlen, die lokal geschädigten Zonen des Körpers bei erneuten Injektionen zu meiden. Lamar demonstriert an 4 Fällen, wie Diabetiker unvollständig über die lokale Applikation des Insulins instruiert worden waren. Die Patienten spritzten immer an die selbe Stelle Insulin und erzeugten nicht nur lokale Schäden, sondern auch eine progressive Insulinresistenz mit Hyperglykosurie und Glykämie. Die Therapie bestand nun darin, die betroffenen Gebiete unberührt zu lassen, was nicht nur lokal, sondern auch in der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zum Erfolg führte.

Crecelius und Chapmann (1) empfehlen auch, die Gewebsdefekte sich selbst zu überlassen; sie haben nach 1-2 Jahren Rückgänge beobachtet.

Nach Högler (2) haben sich Insulin-Lipodystrophien nach epiduralen Injektionen von 0,5-1 %iger Novocainlösung im Bereich der Oberschenkel zurückgebildet.
Von Boller (3) und Wiechmann (4) wird dieser Wege ebenfalls vorgeschlagen. Boller empfiehlt weiter zur Fettschwundrückbildung Injektionen in die Randgebiete der eingesunkenen Stellen mit allmählichem Vorrücken zum Zentrum.

Schlüter (5) und Depisch (6) halten Novocaininjektionen nicht für erfolgversprechend.

Collens, Boas, Bilinsky und Greenwald berichten von einer Patientin, die an mehreren Körperstellen durch die Insulin-Injektionen lokale Atrophien

---

1) Chapmann, P.: Lancet 1928, 674
2) Zit. nach Crecelius. (Siehe Literaturverzeichnis!)
3) Boller, R.: Klin. Wschr. 1930, 2433.
4) Wiechmann, E.: Z. inn. Med. 1931, 1074.
5) Schlüter: Klin. Wschr. 1936, 276. Zit. nach Grafe und Tropp in Handb. d. inn. Med., 3. Aufl Bd. 6/II, S. 583. Berlin: Springer 1944.
6) Depisch, F.: Klin. Wschr. 1926, 1965.

davongetragen hatte. Sie injizierte in der Meinung, daß nicht mehr viel zu verderben sei, das Insulin nunmehr täglich gerade an einem solchen atrophischen Bezirk, der bereits 2 Jahre bestand und seitdem für die Applikation gemieden wurde. Zur Überraschung füllte sich innerhalb des Monats der atrophische Bezirk wieder auf. Verfasser haben dieses Verfahren mit Erfolg weiter angewandt.

Auch Günther beseitigte auf diese Weise fast immer in 3-6 Wochen die Einsenkungen; bei schweren Fällen entsprechend länger. In einem Fall kam bei ihm der große Fettschwundbezirk einige Wochen nach Abschluß der Behandlung wieder zum Vorschein und bildete sich erneut zurück, als die Injektionen wieder in diesem Bezirk vorgenommen wurden. -

Infolge des Aufeinanderliegens von Haut und Muskel geben die Patienten nach der Injektion schmerzhaftes Brennen an, das nachläßt, je mehr sich die Grube auffüllt. Die Hautoberfläche ist zunächst noch höckerig und uneben (Günther).

Deuil sah Erfolge durch fortlaufende Injektionen in die atrophischen Stellen von Insulin und Subtosan, das als Verzögerungsvehikel Polyvinylpyrrolidon enthält.

Boulin, Chimênes und Tourneur injizierten bei Atrophien wöchentlich einmal 40-100 mg Testoviron. Sie hatten Erfolg. Die Beobachtung einer Alters- und Geschlechtsspezifität legt durchaus hormonale Einflüsse nahe. - Auch Kehrer wirft die Frage auf, ob nicht bei weiblichen Kranken eine ovarielle Therapie erfolgversprechend wäre. Vielleicht werden in Zukunft damit einmal "positive" und "negative" Insulin-Lipodystrophien beeinflußt (Atrophien und Hypertrophien).

Bei Patientin F. T. war im Bereiche des Abdomens auch eine Schädigung der Muskulatur festzustellen, die sich zurückbildete, als in die atrophischen Stellen Insulin (mit 1 %iger Novocainlösung) appliziert wurde. Diese Rückbildung ist erklärbar, da durch Insulineinfluß der biologische Nachweis einer vermehrten Glykogenbildung im lebenden Muskel erbracht wurde (1).

Die lipodystrophischen Schäden selbst konnten bei Frau F. T. noch während des Krankenhausaufenthaltes nicht wesentlich gebessert werden. Eine sekundäre Beeinflussung wurde durch Gaben von Vitamin A, B-Komplex, C, D, von Rutinon, Vitamin K und Vitamin E versucht. Der Diabetes wurde auf eine möglichst geringe Insulindosis eingestellt, selbst unter Inkaufnahme einer etwas

---

1) Mayerhofer, E.: Heilversuche mit Insulin bei Dystrophia musculorum progressiva d. Kinder. Ann. paediatr. (Basel) 174, 316-325 (1950).

schlechteren KH-Bilanz. 36 E Depot-Insulin Hoechst bei Gabe von 15 WBE wurden verabreicht. Dabei lag die Harnzuckerausscheidung um 60 g pro die, die KH-Bilanzen um + 140 g. Man rechnete mit einer Besserung dieser Verhältnisse bei stärkerer körperlicher Ausarbeitung. Patientin bekam ein Diät-Schema mit nach Hause.

Heute - nach 5 Jahren - ist der Gesundheitszustand der Patientin weiterhin sehr reduziert. Mit Vitaminspritzen versucht man, den Allgemeinzustand zu verbessern. Patientin spritzt täglich 1 Std. vor dem Frühstück 46 E Insulin-Lente. Sie injiziert selbst in Oberarme und Oberschenkel, niemals mehr in den Bauch, da die Schmerzempfindlichkeit zu groß ist.

Nach einem 3wöchigen Gebirgsaufenthalt der Patientin, wobei sich die Blutzuckerwerte erstaunlich verbesserten, füllten sich die atrophischen Bezirke in der Gegend der Oberarme und Oberschenkel allmählich auf, auch dann noch, als die Patientin bereits zu Hause war. Die Atrophie am Bauch hat sich bis zum heutigen Tage vergrößert, aber nicht vertieft.

Bemerkenswert zu den vorausgegangenen Ausführungen ist die Tatsache, daß Patientin F. T. am Abdomen keine Injektionen mehr vornahm, während Oberarme und Oberschenkel auch heute noch immer bespritzt werden. Bei letzteren zeigte sich nie mehr diese ausgeprägte Insulin-Lipodystrophie (Bildtafeln im Anhang). - Patientin befolgt streng ein Diätschema, ißt viel Rohkost und trinkt Bohnenschalen-, Melissen- und Heidelbeerblättertee, was ihr die Einstellung des Stoffwechsels erleichtert. - Eine Resignation gegenüber einer sachgemäßen Stoffwechselbetreuung ist sicher in keinem Fall am Platze.

Kaeding und Moeller vertreten bei der Behandlung des Diabetes mell. im allgemeinen - und dies scheint m. E. wesentlich zu sein für die Prophylaxe, wie die Bekämpfung aller Komplikationen in diesem Zusammenhang - aus der damaligen Not der Zeit heraus eine kohlenhydratreiche, eiweiß- und fettarme Diät. Ziel ist die Erreichung einer Normoglykämie und Aglykosurie. Kurzdauernde bewußte initiale Unterernährung mit anschließender knapper Kost führt zur Toleranzsteigerung für Kohlenhydrate - und damit zu geringerem Insulinverbrauch. Die Wirkung der initialen Unterernährung wird verstärkt durch schrittweisen Aufbau der KH und gleichmäßige Verteilung auf 5 Mahlzeiten In der knappen Gesamtkalorienzufuhr sehen die Verfasser ein entscheidendes Schonungsprinzip des Diabetes mell.

Im Zusammenhang mit den Fragen der Prophylaxe und Therapie der Insulin-Lipodystrophie mögen auch die eventuell in Frage kommenden zentralen Ursachen, wie sie oben angeführt wurden, Beachtung finden. - Auch eine Beeinflussung des Stoffwechselgleichgewichtes im Sinne einer Verschlechterung des

Zuckerstoffwechsels durch psychische Belastungen ist in Betracht zu ziehen (1).

Zusammenfassung

Die Insulin-Lipodystrophie wurde diskutiert und differentialdiagnostisch abgegrenzt.

An Hand des bisher erschienenen Schrifttums wurde auf wesentliche Fragen dieser Krankheitserscheinung eingegangen; auch auf eine eventuelle Alters- und Geschlechtsspezifität, um in jeder Hinsicht Prophylaxe und Therapie entsprechend einstellen zu können.

Die von einigen Autoren vertretene Meinung einer nur harmlosen Komplikation kann nicht allgemein aufrecht erhalten werden, wie die bei der Patientin F. T. aufgetretenen eindrucksvollen Symptome zeigen. Auch auf die Möglichkeit einer zentralnervösen pathologischen Reaktion in der Regio hypothalamica wird hingewiesen. -
In diesem Zusammenhang wurde empfohlen, Schwankungen der Blutzuckerkurve zu beachten, da erwiesenermaßen starkes Absinken des Blutzuckers morphologische Veränderungen im Zentralnervensystem auszulösen vermag.

Unter Berücksichtigung der neuropathologischen Komplikationen beim Diabetes mellitus überhaupt, wurden trophoneurotische Ursachen der Insulin-Lipodystrophie diskutiert und prophylaktisch wie therapeutisch auf Wege verwiesen, die in Zukunft von Bedeutung sein dürften:

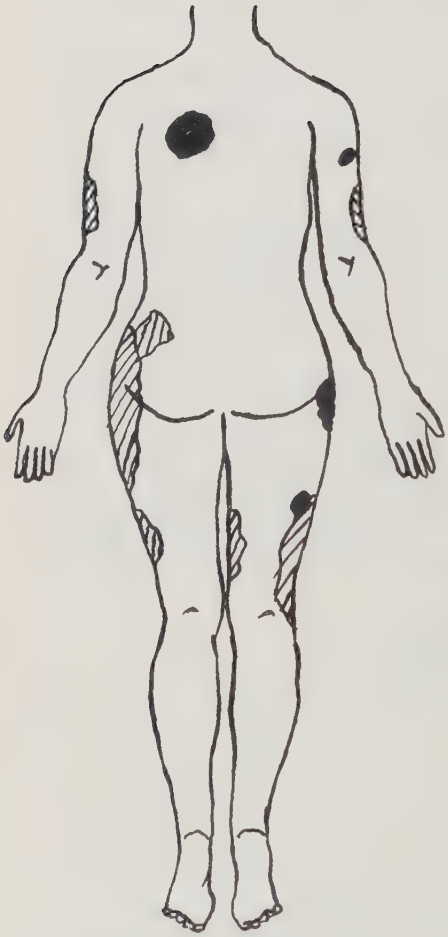
perorale Insulinapplikation,
neue Spritztechnik (Hypospray!).

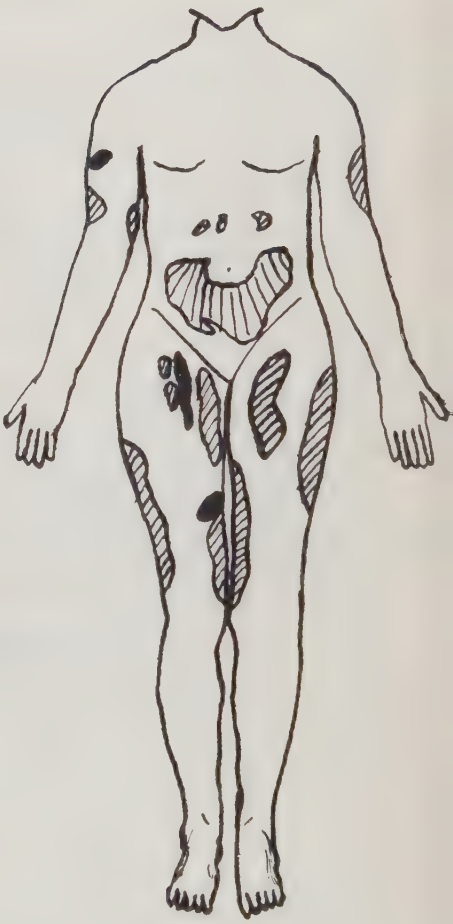
---

1) Mann, H.: Zur Frage der Beeinflussung des Stoffwechselgleichgewichtes bei Diab. mell. über das 2. Signalsystem. Z. ärztl. Fortbildung 50, 83-85 (1956). (Bei einer Diabetikerin wurde nach den Nachrichten von schwerer Erkrankung und Tod ihres Sohnes je eine deutliche passagere, nicht beeinflußbare Verschlechterung des Zuckerstoffwechsels beobachtet, was im Sinne des Titels besprochen wird.)

LIPODYSTROPHISCHE STELLEN BEI FRAU F.T.

(skizziert)





● → HYPERTROPHIE

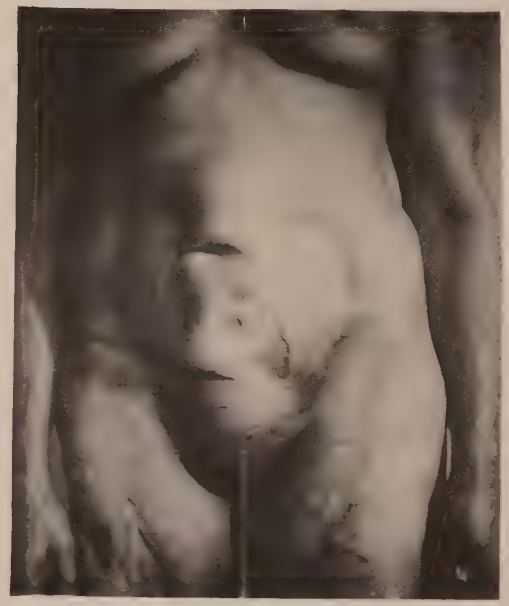
◍ → ATROPHIE des subcutanen FETTGEWEBES

Pat. F.T. im Jahre 1951/52
(a. u. b.)

a.)

b.)

Pat F.T. im Jahre 1956 (c)
Deutliche Besserung der Oberschenkelpartien bei fortgesetzter örtl. Insulinapplikation.



c.)

Gelesene und benützte Literatur (Verzeichnis)

Ambrosio, L. d': Lipodistrofia tipo Barraquer-Simons con sindrome di Morgagni-Pende. Riforma med. 1955, 259-262

Baborka: J. Amer. Med. Assoc. 87, 1646/1926

Bertram, F.; Feldkirchner, E.; Meinecke, R.: Neue Möglichkeiten einer optimalen Insulintherapie. Dtsch. med. Wschr. 1954, 28-32

Bertram, F.; Bendfeldt, E.; Otto, H.: Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat. Bericht über 335 Fälle. Dtsch. med. Wschr. 1956, 274-278.

Bresgen, C. und Heinlein, H.: Über eine neue Möglichkeit der percutanen und rectalen Insulinapplikation und -resorption. Münch. med. Wschr. 1951, 657-660.

Boulin, R.; Chimènes, H.; Tourneur, R.: Étude de 14 cas de lipodystrophies insuliniques. Presse méd. 1952, 1024-1027.

Carere-Comes, O.: Insulina, fitochinine e vitamina B_{13}. Minerva med. (Torino) 1952, II, 638-640.

Casarini, A. e Morett, I.: Contributo alla morfologia dell' ipofisi anteriore nel diabete mellito umano. Boll. soc. med. -chir. Pavia 68, 409-425 (1954)

Chapmann: Lancet 1928 I, 674.

Collens, W. S.; Boas, L. C.; Bilinsky, J. D.; Greenwald, J. J.: Lipodystrophy following the injection of insulin. A method of control. New England J. Med. 241, 610-611 (1949)

Constam, Georg R.: Thrombocytopenic purpure as a probable manifestation of insulin allergy. Report of case. Diabetes 5, 121-123 (1956)

Crecelius, W.: Ein Beitrag zur Ätiologie des Fettgewebsschwundes (Lipodystrophie) bei insulinspritzenden Diabetikern. Z. inn. Med. 11, 28-32 (1956)

Depisch: 1. Kl. Wschr. 1926, 1965; 2. Kl. Wschr. 1937, 605; 3. Wien. klin. Wschr. 1937, 578.

Deuil, R.: Lipodystrophies insuliniques. Leur role dans l'instabilité du diabète et l'insulino-résistance, traitment prophylactique et curatif. Paris méd. 1950, Suppl. 131-132.

Dörzbach, E. und Lindner, F.: Über ein neues Depot-Insulin mit abgestufter Wirksamkeit. (Long-Insulin-Hoechst.) Dtsch. med. Wschr. 79. Jg. (1954) 440-441.

Eeg-Olofsson: Acta Med. Skand. (Stockh.) 73, 89 (1930)

Fraenkel, K. A. und Schulz, K.: Kritische Betrachtung zur Wirkungsweise des oralen Antidiabetikums Nadisan. Dtsch. med. J. 1956, 209-214.

Gebauer: Münch. Med. Wschr. 1942, 350.

Grafe und Tropp: Hbch. inn. Med. 3. Aufl. VI, 582, 1940

Günther, O.: Lokaler Insulin-Fettschwund und seine Beseitigung. Klin. Wschr. 1952, 1080-1081.

Hallas-Møller, K.; Jersild, M.; Petersen, K.; Schlichtkrull, J.: Klinische Untersuchungen mit neuen retardiert wirkenden Insulinpräparaten. Verhandlung d. dtsch. Gesellsch. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten. Hansisches Verlagskontor, Lübeck 1953, 65-71

Kaeding, A. und Moeller, H. C.: Zeitbedingte Diabetesbehandlung. Med. Wschr. 4, 823-837 (1950)

Kehrer, F. A.: Die Insulin-Lipodystrophie. Stuttgart, Georg Thieme Verl. 1949. 43 S.

Klotzbücher, E.: Über die Wirkung des peroralen Antidiabetikums N_1-Sulfanilyl-N_2-butyl-carbamid (Nadisan, Invenol) auf den menschlichen Diabetes mellitus. Z. f. d. ges. inn. Med., Jg. 11 (1956) Nr. 23, 1075-1081.

Kullendorff, G.: Insulinlipodystrophie, insbes. Lipohypertrophie. Nord. Med. 43, 911-914 (1950)

Lamar, C. P.: Insulogenic lipodystrophies. Their relationsship to "brittle" diabetes and to insulin resistance. J. Amer. Med. Assoc. 142, 1350-1353 (1950).

Lasch, F.: 1. Bisherige Ergebnisse der peroralen Insulintherapie. Z. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung. 4, 83-93 (1951);
2. Neue Versuche zur peroralen Insulintherapie. Wien. klin. Wschr. 1950, 170-172.

Maddock, R. K. und Krall, L. P.: Insulinreaktionen. Manifestation und Bedeutung der Beachtung von Reaktionen langwirkender Insuline. Arch. Int. Med. Chicago 91, 1953, S. 695.

Mann, H.: Zur Frage der Beeinflussung des Stoffwechselgleichgewichtes bei Diabetes mellitus über das 2. Signalsystem. Z. ärztl. Fortbildung 50, 83-85 (1956)

Mayerhofer, E.: Heilversuche mit Insulin bei Dystrophia musculorum progressiva d. Kinder. Ann. paediatr. (Basel) 174, 316-325 (1950)

Mentzer-Dubray: California Med. 26, 212/1927

Mohnike, G.: Versuche mit Pankreasmellin-Neu, ein Beitrag zum Problem der peroralen Insulintherapie. Pharmazie 5, 572-577 (1950)

Montenero, P.: Lipodistrofia insulinica di tipo ipertrofico insorta a distanza dalla sede delle iniezioni. Gaz. internaz. med. chir. 56, 1307-1319 (1952)

Muralt, R. H. von: Neuropathien und Arthropathien beim Diabetes mellitus. Praxis (Bern) 1956, 45-47

Murray Ian und Wang Ian: A comparison of obese and nonobese diabetic subjects. Diabetes (New-York) 5, 49-52 (1956)

Nichols, Myron M.: Insulin allergy. J. of Pediatr. 46, 314-316 (1955)

Oestreicher, D. L. and Watson E. M.: Insulin fat atrophy. Amer. J. med. Sci. 218, 172-178 (1949).

Oldershausen, R. von: Komplikationen bei Diabetes mellitus. Ärztl. Wschr. 1954, 363-365

Paley, R. G.: Lipodystrophy following insulin injections. Metabolism 2, 201-210 (1953)

Perkin, F. S.; Todd, G. M.; Brown, Th. M.: Jet injection of insulin in treatment of Diabetes mellitus. Proc. Amer. Diab. Assoc. 10, 185-199 (1950)

Pupi, R. E.: Complicationes degenerativas de la diabetes. Semana méd. Nr. 3201, 653-664 (1955)

Schirren C. und Sauer, H.: Zur Frage der Insulin-Allergie. Ärztl. Forschung 10, I/175-I/178 (1956)

Schliak, V.: Diabetesprobleme. Untersuchungen über die Häufigkeit, den Altersaufbau, das Manifestationsalter und Manifestationsbedingungen des Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr., 79.Jg. Nr. 21, 1954, 855-856.

Schliak, V.: Zur Frage der Insulin-Lipodystrophie bei tuberkulösen Diabetikern. Klin. Wschr. 1953, 1044-1046.

Siegal, Sh. und Herzstein, J.: Atopie (= Fehlen der Antikörper und dadurch bedingte Überempfindlichkeit) and Diabetes mellitus. J. Allergy 25, 25-27 (1954).

Lebenslauf

Am 14. Februar 1932 wurde ich, Sieglinde Knoll, als Tochter des Hauptlehrers und Kreischormeisters Josef Knoll und seiner Ehefrau Helene geb. Akermann in Ulm/Do. geboren.

Von 1938-1942 besuchte ich die Volksschule in Neu-Ulm, von 1942-1945 die Oberschule für Mädchen in Ulm und anschließend bis 1950 die Oberrealschule in Memmingen. Das Reifezeugnis erhielt ich am 17.7.1952 an der Oberrealschule der Schulbrüder in Illertissen/Bayern, die ich ab 1.Jan.1951 besuchte.

An der Universität München studierte ich anschließend (1952-1958) 12 Semester Medizin und beendete im März 1959 das medizinische Staatsexamen.